

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 752 843**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **96 10601**

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 08 B 37/08, C 08 F 220/06, C 08 J 3/24, A 61 K  
47/30, 9/22

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 Date de dépôt : 30.08.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 06.03.98 Bulletin 98/10.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE  
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS  
SCIENTIFIQUES SCRAS SOCIETE ANONYME —  
FR.

⑦2 Inventeur(s) : EL MATNI NADA, LABARRE DENIS et  
FESSI HATEM.

⑦3 Titulaire(s) : .

⑦4 Mandataire : SOCIETE DE CONSEILS  
ADMINISTRATIFS ET FINANCIERS S.C.A.F.

⑤4 COPOLYMERES RETICULES A BASE DE POLYMERES POLYCARBOXYLIQUES ET LEUR UTILISATION  
COMME SUPPORT DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE.

⑤7 L'invention concerne des copolymères réticulés non  
hydrosolubles à base de polymères polycarboxyliques non  
réticulés, un procédé pour leur préparation et leur utilisation  
notamment comme support dans les compositions  
pharmaceutiques.

FR 2 752 843 - A1



L'invention concerne des copolymères réticulés non hydrosolubles à base de polymères polycarboxyliques non réticulés, un procédé pour leur préparation et leur utilisation notamment comme support dans les compositions pharmaceutiques.

L'invention a donc pour objet des copolymères réticulés non hydrosolubles à base de polymères polycarboxyliques non réticulés et d'un agent de réticulation comprenant au moins deux fonctions amine.

Les polymères polycarboxyliques non réticulés sont choisis, par exemple, parmi les polysaccharides polycarboxyliques tels que les glycosaminoglycanes, ou les polymères acryliques polycarboxyliques. Les polymères polycarboxyliques peuvent également être choisis parmi le poly(acide glutamique), le poly(acide aspartique), le poly(acide maléique), le poly(acide malique) ou le poly(acide fumarique). Parmi les glycosaminoglycanes, on peut citer l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, l'héparine, le sulfate de dermatane, le sulfate d'héparane, le sulfate de kératane ou un mélange de ces derniers. Les polysaccharides polycarboxyliques peuvent également être choisis parmi l'acide pectinique, l'acide alginique, les dérivés carboxyliques du dextrane tels que les carboxyméthyl-dextranes, ou les dérivés carboxyliques de la cellulose tels que les carboxyméthylcelluloses. Parmi les polymères acryliques polycarboxyliques, on peut citer le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique), ou les copolymères de ces derniers tels que les Eudragits® L et S. L'expression polymères polycarboxyliques comprend les polymères tels que définis ci-dessus mais également les dérivés partiellement ou totalement substitués de ces polymères comme, par exemple, leurs

esters, leurs amides ou leurs sels, les copolymères contenant les unités présentes dans ces polymères polycarboxyliques ou dans leurs dérivés tels que définies ci-dessus, mais aussi le mélange de ces polymères et/ou de leurs dérivés et/ou de leurs copolymères tels que définis ci-dessus.

- 5 L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que l'un au moins des dits polymères polycarboxyliques non réticulés mis en présence est choisi parmi les polysaccharides polycarboxyliques tels que définis ci-dessus et de préférence un polysaccharide polycarboxylique dégradable par la flore microbienne du colon tel que la chondroïtine sulfate, l'acide hyaluronique, l'acide pectinique ou l'héparine.
- 10

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que l'un au moins des dits polymères polycarboxyliques non réticulés mis en présence est choisi parmi les polymères acryliques polycarboxyliques, et de préférence le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique).

- 15 L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que un des dits polymères polycarboxyliques non réticulés mis en présence est choisi parmi les polysaccharides polycarboxyliques tels que définis ci-dessus, et au moins un autre dit polymère polycarboxylique mis en présence est choisi parmi les polymères acryliques polycarboxyliques. De préférence, le polysaccharide polycarboxylique est dégradable par la flore du colon et est choisi parmi la chondroïtine sulfate, l'acide hyaluronique, l'acide pectinique ou l'héparine. De préférence également le polymère acrylique polycarboxylique est choisi parmi le poly(acide acrylique) et le poly(acide méthacrylique).
- 20

- L'agent de réticulation comprend au moins deux fonctions amines. Il peut être choisi, par exemple, parmi les protéines, les polyamines, les triamines, les diamines, les acides aminés naturels ou synthétiques, ou les dérivés des composés tels que définis ci-dessus comme, par exemple, leurs sels, leurs esters ou leurs amides. Parmi les acides aminés,
- 25

on peut citer, par exemple, l'arginine, la lysine, l'histidine et l'ornithine. Parmi les diamines, on peut citer l'éthylènediamine, la butanediamine, l'hexanediamine, l'heptanediamine, l'octanediamine ou la dodécanediamine. Parmi les polyamines, on peut citer le chitosane, les poly(acide aminé) tels que la polylysine ou la polyornithine, ainsi  
5 que les copolymères de ces polyamines. L'agent de réticulation peut également être choisi parmi les composés tels que la spermine, la spermidine, la mélamine, la guanidine ou la diéthylènetriamine. De préférence, l'agent de réticulation utilisé est la lysine ou l'histidine.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de copolymères réticulés  
10 non hydrosolubles tels que définis ci-dessus, ledit procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir les dits polymères polycarboxyliques non réticulés constituant le copolymère réticulé non hydrosoluble, en présence d'un activateur et d'un agent de réticulation comprenant au moins deux fonctions amine, dans un milieu réactionnel approprié. De préférence, la préparation de copolymères réticulés tels que définis ci-dessus s'effectue en  
15 milieu aqueux. L'expression milieu aqueux signifie un milieu ne contenant que de l'eau ou de l'eau mélangée avec un ou plusieurs solvants miscibles à l'eau tel que, par exemple, l'acétone, les alcools inférieurs tels que l'éthanol, le diméthylsulfoxyde ou le formamide. De préférence le milieu aqueux ne comprend que de l'eau. La mise en œuvre du procédé selon l'invention peut s'effectuer de différentes manières. En effet, le procédé  
20 peut consister à mélanger ensemble les polymères polycarboxyliques non réticulés et l'agent de réticulation, puis à rajouter l'activateur. Le procédé de réticulation selon l'invention peut consister également à mélanger ensemble les polymères polycarboxyliques non réticulés et l'activateur, puis à rajouter l'agent de réticulation. Le procédé peut consister également à réticuler un des polymères polycarboxyliques non  
25 réticulés constituant du copolymère, en mélangeant ce dit polymère avec l'agent de réticulation puis l'activateur ou bien avec l'activateur puis l'agent de réticulation, puis à rajouter dans le milieu réactionnel au moins un autre polymère polycarboxylique non réticulé, pour le réticuler avec le dit polymère présent dans le mélange réactionnel. Lors de la mise en œuvre du procédé, les réactifs mis en présence peuvent être préalablement

solubilisés dans le milieu réactionnel choisi. De préférence, les polymères polycarboxyliques non réticulés et l'agent de réticulation sont mélangés ensemble dans un milieu aqueux jusqu'à solubilisation puis l'activateur est rajouté. Le procédé est mis en œuvre à une température comprise entre -30 et 100°C, et préférentiellement à température ambiante. La température de mise en œuvre du procédé de réticulation est bien évidemment inférieure aux températures de dégradation ou de décomposition des réactifs mis en présence.

Les proportions relatives des réactifs que sont les polymères polycarboxyliques non réticulés, l'agent de réticulation et l'activateur, peuvent varier selon les caractéristiques des copolymères recherchés. Les proportions des polymères polycarboxyliques non réticulés sont définies par rapport aux quantités molaires des fonctions carboxyliques présentes par unité de base. Les polymères polycarboxyliques non réticulés peuvent varier dans un rapport molaire compris entre 0,01 et 100. Le rapport molaire de l'agent de réticulation par rapport aux fonctions carboxyliques totales peut varier entre 0,01 et 100. Le rapport molaire de l'activateur par rapport aux fonctions carboxyliques totales peut varier entre 0,01 et 100.

L'activateur peut être choisi parmi les agents de couplage classiquement utilisés en synthèse peptidique. Ainsi l'activateur peut être choisi, par exemple, parmi les carbodiimides, des dérivés des quinolines ou des anhydrides mixtes. Comme exemple de carbodiimides, on peut citer les hydrohalogénures tels que l'hydrochlorure de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthyl carbodiimide (EDC), le N-cyclohexyl-N'-(2-morpholinoéthyl) carbodiimide (CMC). Comme exemple des dérivés des quinolines, on peut citer la 2-éthoxy-N-éthoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), la N-isobutoxycarbonyl-2-isobutoxy-1,2-dihydroquinoline (IIDQ), la N-isobutoxycarbonyl-2-méthoxy-1,2-dihydroquinoline (IMDQ), la N-isobutoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoline (IEDQ). Comme exemple d'anhydrides mixtes, on peut citer les chloroformates et plus particulièrement l'isobutylchloroformate (IBC). De préférence, l'activateur utilisé est l'hydrochlorure de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthyl carbodiimide.

Les copolymères réticulés selon l'invention peuvent être utilisés, par exemple, dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques, biomédicales, vétérinaires, chimiques, agrochimiques ou agroalimentaires.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant  
5 au moins un principe actif et, à titre de support inerte ou d'excipient, au moins un copolymère réticulé selon l'invention. L'expression principe actif désigne toute substance ou mélange de substances ayant une activité thérapeutique.

Une telle composition peut être élaborée à partir de ces différents composants par toute technique classique connue de l'homme de l'art. Elle peut se présenter, par exemple, sous  
10 forme de comprimés matriciels, de comprimés enrobés par les copolymères de la présente invention, de comprimés multicouches, de pellets matriciels, de pellets ou des microparticules enrobés par les copolymères de la présente invention. Ces microparticules et pellets peuvent être contenus ou non dans des capsules. Elle peut se présenter également sous forme de microparticules ou de nanoparticules dont l'un au moins des  
15 constituants est un copolymère de la présente invention ou bien sous toute autre forme permettant une administration orale. Elle peut se présenter également sous toute autre forme adaptée au mode d'administration choisi ou approprié telle que des suppositoires ou des préparations pour application locale ou pour injection. La quantité du principe actif permettant une action pharmacologique efficace, en particulier thérapeutique, peut varier  
20 en fonction de la nature du principe actif, de l'âge et/ou de la maladie du patient à traiter.

Des compositions telles définies ci-dessus permettent de réaliser des systèmes pharmaceutiques à libération contrôlée car les copolymères selon l'invention sont réticulés et non hydrosolubles.

Elles peuvent également posséder d'autres caractéristiques qui dépendent éventuellement  
25 des caractéristiques des polymères polycarboxyliques de départ telles que la bioadhésion. Ainsi, une composition pharmaceutique selon l'invention peut également être utilisée en tant que système pharmaceutique bioadhésif.

- Des compositions telles définies ci-dessus peuvent également être utilisée en tant que système à libération spécifique au niveau du colon par action de la flore microbienne. Le concept de la libération spécifique au niveau du colon par action de la flore microbienne, est basé sur la propriété du colon de posséder une flore microbienne très
- 5   abondante qui, de plus, a la potentialité de métaboliser des substances faiblement ou non dégradées par la partie haute du tube digestif. De telles compositions sont particulièrement adaptées pour véhiculer des principes actifs destinés au traitement des maladies du colon, ce qui permet d'augmenter leur efficacité et de diminuer leurs effets secondaires. Parmi ces principes actifs figurent les stéroïdes telles que la dexaméthasone et l'hydrocortisone,
- 10   les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'acide 5 aminosalicylique, les antinéoplastiques tels que le méthotrexate, le tamoxifène, les antispasmodiques et les agents chimiothérapeutiques. De telles compositions sont particulièrement adaptées également pour véhiculer des principes actifs qui sont absorbés de façon plus efficace au niveau du colon tels que les stéroïdes ou la xanthine. Leur administration directe au
- 15   niveau du colon permet d'augmenter leur efficacité. De telles compositions sont particulièrement adaptées également pour véhiculer des principes actifs qui sont dégradés dans les parties hautes du tube digestif. Parmi ces principes actifs, on peut citer les peptides et les protéines tels que les vaccins oraux, l'insuline, les peptides contraceptifs, les peptides activateurs du plasminogène, les peptides de croissance, LH/RH.
- 20   Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

EXEMPLE 1

1,33 g de sel sodique de chondroïtine sulfate (A à 70%, C à 30 %) (CS), 0,29 g de sel sodique d'acide polyméthacrylique (PMA) et 3,35 g de monochlorhydrate de L-lysine  
5 sont mélangés ensemble dans 9 ml d'eau bidistillée jusqu'à obtention d'une solution limpide qui est par la suite dégazée. Puis on ajoute 4,59 g de chlorhydrate de N-éthyl-N'-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC). Le pH est maintenu entre 6 et 7 par ajout successif d'acide chlorhydrique 2,5 N. La réaction est effectuée à température ambiante pendant 6 heures. Puis le milieu réactionnel est transvasé dans un boudin de  
10 dialyse (Spectra/por, de seuil de coupure 12-14 KD) et dialysé 4 fois contre 4 litres d'eau à chaque fois. Le précipité ainsi obtenu est lavé à l'eau puis séché. On obtient le copolymère de chondroïtine sulfate et d'acide polyméthacrylique recherché de masse moyenne  $1,53 \pm 0,12$  g. L'utilisation du soufre comme marqueur de la chondroïtine sulfate permet de définir, par une analyse élémentaire, le pourcentage en masse de  
15 chondroïtine sulfate dans le copolymère qui est égal à  $59 \pm 2$  %.

EXEMPLE 2

On travaille de la même manière que dans l'exemple 1, mais en utilisant 1,77 g de monochlorhydrate de L-lysine et 2,76 g d'EDC. La masse du copolymère obtenu est de  $1,06 \pm 0,15$  g ; le pourcentage en masse de CS dans le précipité est de  $55 \pm 2$ .

20 EXEMPLE 3

On travaille de la même manière que dans l'exemple 1, mais en utilisant 7,06 g de monochlorhydrate de L-lysine et 8,21 g d'EDC. La masse du copolymère obtenu est de  $1,61 \pm 0,12$  g ; le pourcentage en masse de CS dans le précipité est de  $61 \pm 1$ .



**EXEMPLE 4**

On travaille de la même manière que dans l'exemple 1, mais en utilisant 3 g d'histidine à la place de la L-Lysine. La masse du copolymère obtenu est de  $1,94 \pm 0,01$  g ; le pourcentage en masse de CS dans le précipité est de  $48 \pm 3$ .

5 **EXEMPLE 5**

On travaille de la même manière que dans l'exemple 1, mais en utilisant 0,43 g de PMA, 4,5 g de monochlorhydrate de L-lysine et 5,82 g d'EDC. La masse du copolymère obtenu est de  $1,86 \pm 0,05$  g ; le pourcentage en masse de CS dans le précipité est de  $58 \pm 2$ .

10 **EXEMPLE 6**

On travaille de la même manière que dans l'exemple 1, mais en utilisant 0,58 g de PMA, 5,45 g de monochlorhydrate de L-lysine et 7,05 g d'EDC. La masse du copolymère obtenu est de  $2,07 \pm 0,01$  g ; le pourcentage en masse de CS dans le précipité est de  $54 \pm 2$ .

15 **EXEMPLE 7**

Des essais de solubilisation du copolymère de l'exemple 1 sont effectués dans les solvants et mélanges de solvants suivants : eau à pH 3, 7 et 11, acétonitrile, éthanol, tétrahydrofurane, dichlorométhane, diméthylsulfoxyde, diméthylacétamide, acétone, dioxane, triéthylamine, chloroforme, éther de pétrole, hexane, diméthylformamide, alcool  
20 benzylique, heptane, alcool isopropylique, propanediol-1,2, mélange eau / acétone (50%/50%), mélange eau /éthanol (50%/50%).

Le copolymère est insoluble dans tous ces solvants ce qui montre son caractère réticulé.

## Etude de la dégradation enzymatique de copolymères

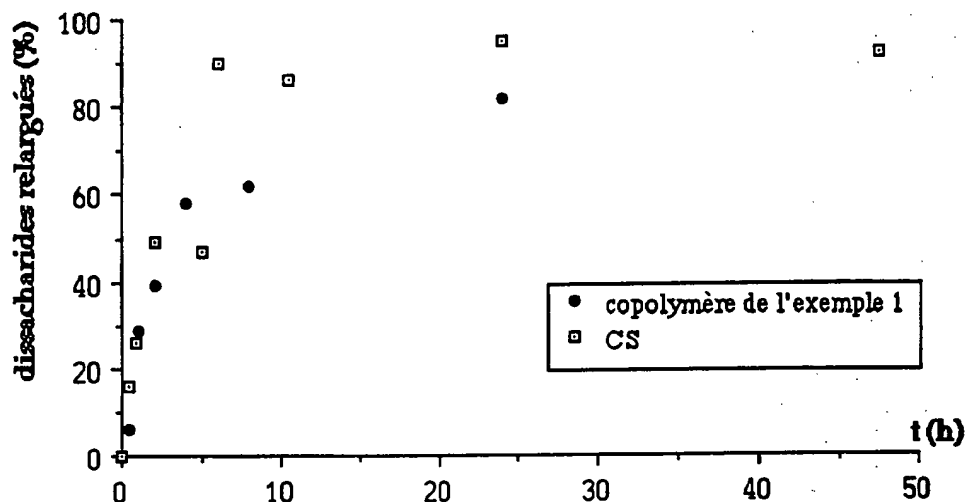
### 1- étude spectroscopique

Nous étudions ici la dégradation des copolymères de l'invention à base de chondroïtine sulfate, par les chondroïtinases, enzymes de la flore microbienne du colon.

- 5 Des suspensions de copolymères des exemples 1 à 6, dans un tampon (acétate/tris/albumine) de pH 7,3, sont préparées et agitées pour se stabiliser quelques heures. Les suspensions contiennent 67 mg de CS/ml de tampon. Une solution de chondroïtinases est rajoutée à raison de  $3.10^{-3}$  UE (Unité Enzymatique) pour chaque mg de CS contenue dans la suspension. Le mélange est incubé à 37°C. A des temps
- 10 déterminés, une suspension est centrifugée à 4°C puis filtrée. Ensuite, une étude de l'absorbance UV du surnageant est effectuée. Les disaccharides provenant de la dégradation de la CS ont un maximum d'absorption à 230-240 nm (Yamagata, T. et al., *J. Biol. Chem.*, 243(7):1523-1535(1968) ; Salyers, A. et coll., *J. Bactériol.*, 143(2):772-780)). Le témoin est une solution de CS non réticulée préparée
- 15 dans les mêmes conditions opératoires que ci-dessus.

Les cinétiques d'apparition en solution des disaccharides provenant de la dégradation de la CS non réticulée et du copolymère obtenu dans l'exemple 1 sont présentées dans la figure 1 ci-après.

Figure 1



Ces résultats montrent que le copolymère de l'exemple 1 est dégradé par les enzymes. La  
 5 comparaison de la dégradation du copolymère de l'exemple 1 avec celle du témoin, montre que le copolymère, bien que réticulé, est rapidement dégradé par les enzymes.

On procède de la même façon sur les copolymères des exemples 2 à 6 ; les résultats montrent que ces copolymères contenant la CS sont dégradés par les chondroïtinases.

## 2- étude rhéologique

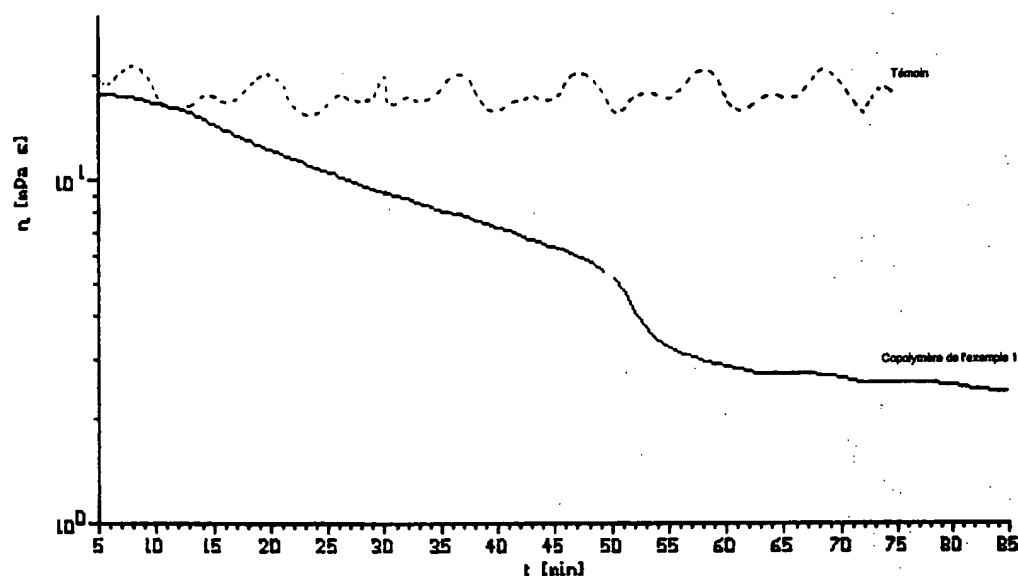
10 La dégradation enzymatique des polymères entraîne l'apparition de chaînes moléculaires de plus petites tailles et devrait entraîner par conséquent la diminution de la viscosité du milieu dans lequel ils sont en suspension.

Une suspension de copolymère de l'exemple 1 dans le mélange tampon (tris/acétate/albumine) est préparée dans les mêmes conditions opératoires que celles  
 15 utilisées dans l'étude spectroscopique telle présentée ci-dessus. Puis, 4 ml de suspension sont incubés dans le cylindre du rhéomètre (RS100 *Haake*) maintenu à 37°C. La mesure de la viscosité (h) initiale est effectuée. Ensuite, 0,8 UE de chondroïtinases dissoutes dans 160 ml d'eau sont rajoutées à la suspension. Le témoin est une suspension de

copolymère de l'exemple 1 préparée dans les conditions opératoires précédemment décrites, diluée dans 160 ml d'eau. L'évolution de la viscosité est suivie au cours du temps. L'essai est effectué deux fois pour chaque test.

La figure 2 est une représentation semi-logarithmique de l'évolution de la viscosité de la suspension du copolymère de l'exemple 1 en présence ou en absence d'enzymes. La viscosité du témoin qui est de l'ordre de  $17 \pm 3$  mPa.s, ne varie pas au cours du temps. Par contre, en présence d'enzymes, la viscosité chute progressivement de 17 mPa.s jusqu'à 3 mPa.s en 55 minutes puis devient quasi-stable. Cette chute importante de la viscosité s'explique par la dégradation du copolymère par les enzymes.

10

Figure 2

De plus, suite aux études spectroscopique et rhéologique ci-dessus menées dans les mêmes conditions opératoires, on peut remarquer, au bout de 55 minutes d'incubation en présence d'enzymes, une chute quasi totale de la viscosité alors qu'il n'y a seulement qu'une partie des disaccharides provenant de la dégradation de la CS qui est détectée en solution. Ainsi, la dégradation de quelques sites du copolymère par les enzymes suffit pour avoir un effondrement du réseau tridimensionnel du copolymère.

**Etude des comprimés à libération contrôlée**

Les copolymères réticulés des exemples 1 à 6 sont tamisés puis mélangés avec de l'acide aminosalicyclique (5ASA) et du stéarate de magnésium (rapport massique 79,5/20/0,5). Puis des comprimés de 250 mg et de dureté > 100 N sont préparés par compression

5 directe.

Des essais de dissolution sont effectués sur les comprimés ainsi préparés, dans un appareillage à palette tournante (DISSOLUTEST) à 37°C sous une agitation de 50 tours/minutes. Les milieux de dissolution utilisés sont un mélange tampon de pH 1,2 et 7,5 correspondant respectivement aux milieux gastrique et intestinal artificiels (sans enzymes). Pour chaque formule et dans chaque milieu, l'essai est répété trois fois. A des temps déterminés, un échantillon du milieu de dissolution est prélevé et filtré. Le dosage du 5ASA est effectué par spectroscopie UV.

10

Le tableau 1 ci-dessous récapitule les temps de libération de 50 % de la dose initiale du 5ASA ( $t_{50\%}$ ), obtenus en milieux gastrique et intestinal artificiels.

15

Tableau 1

Exemple	$t_{50\%}$ (milieu gastrique)	$t_{50\%}$ (milieu intestinal)
1	2,88	7,66
2	1,42	1,61
3	6,48	8,29
4	1,22	1,59
5	7,94	8,65
6	7,96	11,05

En milieu gastrique, les  $t_{50\%}$  varient entre 1,2 et 8 heures permettant ainsi de moduler la libération du principe actif et cela en fonction de la nature des polymères. Parmi ces

polymères, les copolymères des exemples 3, 5 et 6, ayant respectivement des  $t_{50\%}$  de 6,5 ; 7,9 et 8 h, modèrent de façon importante la libération du principe actif.

En milieu intestinal, les  $t_{50\%}$  varient entre 1,6 et 11 h permettant également de moduler la libération du principe actif et cela en fonction de la nature des polymères. De plus, une  
5 modération importante de la libération du principe actif est obtenue avec les polymères des exemples 1, 3, 5 et 6. En effet les  $t_{50\%}$  obtenus avec ces copolymères sont respectivement de 7,7 ; 8,3 ; 8,7 et 11 h.

Ainsi, les copolymères synthétisés permettent de réaliser des systèmes pharmaceutiques à libération contrôlée et cela en fonction des caractéristiques des copolymères réticulés.

10 Plus particulièrement, ceux qui possèdent la propriété de modérer de façon importante la libération du principe actif et d'être dégradables par les chondroïtinases, semblent être des candidats intéressants pour réaliser des systèmes à libération au niveau du colon par action de la flore microbienne.

**REVENDICATIONS**

- 1- Copolymères réticulés non hydrosolubles à base de polymères polycarboxyliques non réticulés et d'un agent de réticulation comprenant au moins deux fonctions amine.
- 2- Copolymères selon la revendication 1, caractérisés en ce que les polymères polycarboxyliques non réticulés sont choisis parmi les polysaccharides polycarboxyliques, les polymères acryliques polycarboxyliques, le poly(acide glutamique), le poly(acide aspartique), le poly(acide maléique), le poly(acide malique) ou le poly(acide fumarique).
- 3- Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisés en ce que l'un au moins des dits polymères polycarboxyliques non réticulés mis en présence est choisi parmi les polysaccharides polycarboxyliques.
- 4- Copolymères selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisés en ce que le polysaccharide polycarboxylique est choisi parmi les glycosaminoglycanes, l'acide pectinique ou alginique.
- 5- Copolymères selon l'une des revendications 3 et 4, caractérisés en ce que le polysaccharide polycarboxylique est dégradable par la flore du colon.
- 6- Copolymères selon la revendication 5, caractérisés en ce que le polysaccharide polycarboxylique est choisi parmi la chondroïtine sulfate, l'acide hyaluronique, l'acide pectinique ou l'héparine.
- 7- Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisés en ce que l'un au moins des dits polymères polycarboxyliques non réticulés mis en présence est choisi parmi les polymères acryliques polycarboxyliques.
- 8- Copolymères selon la revendication 7, caractérisés en ce que le polymère acrylique polycarboxylique est le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique).

9- Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que un des dits polymères polycarboxyliques non réticulés mis en présence est choisi parmi les polysaccharides polycarboxyliques, et au moins un autre dit polymère polycarboxylique mis en présence est choisi parmi les polymères acryliques polycarboxyliques.

10- Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lesquels l'agent de réticulation est choisi parmi les diamines, les acides aminés naturels ou synthétiques ou les polyamines.

11- Copolymères selon la revendication 10 dans lesquels l'acide aminé est choisi parmi l'arginine, la lysine, l'histidine, l'ornithine et plus particulièrement la lysine ou l'histidine.

12- Copolymères selon la revendication 10 dans lesquels la diamine est choisie parmi l'éthylènediamine, la butanediamine, l'hexanediamine, l'heptanediamine, l'octanediamine et la dodécanediamine.

13- Copolymères selon la revendication 10 dans lesquels la polyamine est choisie parmi le chitosane, la polyornithine ou la polylysine.

14- Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisés en ce que un des dits polymères est la chondroïtine sulfate, l'autre dit polymère est le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique), et l'agent de réticulation est la lysine ou l'histidine.

15- Procédé de préparation de copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en milieu aqueux, les dits polymères polycarboxyliques non réticulés, en présence d'un activateur et dudit agent de réticulation.

16- Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'activateur est choisi parmi les carbodiimides, les dérivés des quinolines et les anhydrides mixtes.



- 17- Composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif et, à titre de support inerte ou d'excipient, au moins un copolymère selon l'une des revendications 1 à 14.
- 18 - Composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif et, à titre de support inerte ou d'excipient, au moins un copolymère selon la revendication 14.
- 19 - Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18 pour une libération contrôlée.
- 20 - Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18 en tant que système pharmaceutique bioadhésif.
- 21 - Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18 pour une libération spécifique du principe actif au niveau du colon.
- 22 - Utilisation selon la revendication 21 pour véhiculer le principe actif destiné au traitement des maladies du colon.
- 23 - Utilisation selon la revendication 21 pour véhiculer le principe actif qui est absorbé au niveau du colon.
- 24 - Utilisation selon la revendication 21 pour véhiculer le principe actif qui est dégradé dans les parties hautes du tube digestif.

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche2752843  
N° d'enregistrement  
nationalFA 533336  
FR 9610601

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 91 16881 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSAL) 14 Novembre 1991 * revendications; exemple 5 *	1-6,10, 12,15-17
X	US 4 663 050 A (STANDARD OIL COMPANY) 5 Mai 1987 * abrégé *	1
X	US 4 026 851 A (GREENE) 31 Mai 1977 * abrégé *	1,7,8,10
X	WO 89 02445 A (GENZYME CORPORATION) 23 Mars 1989 * page 15; exemple 11 * * revendications * * abrégé *	1-6,10, 11,15,16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C08K C08B A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
13 Mai 1997		Mazet, J-F
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		